

ÜBER HÄUFIGKEIT UND RELATIONEN VON MAMMACARCINOM UND MASTOPATHIE

**(und anderen Erkrankungen der weiblichen Mamma)
in der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt/M.
(in den Jahren 1953 – 1960)**

Annelies Adrian

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554805_0008

Aus der Universitäts - Frauenklinik Frankfurt/M.

(Direktor: Prof. Dr. med. Otto Käser)

ÜBER HÄUFIGKEIT UND RELATIONEN VON MAMMACARCINOM UND MASTOPATHIE

(und anderen Erkrankungen der weiblichen Mamma)
in der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt/M.
(in den Jahren 1953 - 1960)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Annelies Adrian geb. Knoppe
aus Leipzig
Frankfurt/Main, 1 9 6 3

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Priv.-Doz. Dr. H. Brehm
Korreferent : Prof. Dr. F. Herrmann
Mündliche Prüfung : 25. Mai 1964



Für die liebenswürdige Überlassung des Themas
und seine zahlreichen Anregungen zu dieser Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Priv. -Doz.
Dr. H. B r e h m meinen aufrichtigen Dank
aussprechen.

Besonderen Dank möchte ich auch Frau Krebs
sagen, die mir bei den Archivarbeiten behilf-
lich war.

I n h a l t

Seite:

1 - 5

I. Einleitung

- a) Definition des Krankheitsbildes der Mastopathie.
- b) Zusammenhänge zwischen Mastopathie und Mamma-Carcinom und andere evtl. potentielle Faktoren bei der Entstehung der Mamma-Malignome.
- c) Prognosestellung in Beziehung zum Alter der Patienten, in Beziehung zu einer Gravidität und zur angewandten Therapie.
- d) Soziale Gesichtspunkte.
- e) Diagnosestellungs-Probleme.

II. Methode und Materialherkunft

Krankenblatt- und Röntgen-Archiv,
Kontrolluntersuchungen.

6 - 8

III. Ergebnisse unserer Beobachtungen

- a) Anstieg der Mamma-Erkrankungen und hoher Anteil der Malignome
- b) benigne und maligne Fälle
- c) Metastasierung und Problem der Früherkennung
- d) Soziale Gesichtspunkte
- e) Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung
- f) Trauma und Familien-Anamnese
- g) Milchfaktoren bei Mäuseversuchen
- h) Zusammentreffen mit anderen Erkrankungen
- i) Gravidität und Mamma-Carcinom
- j) Familienstand, Altershäufigkeit, Menstruationsverhältnisse und Kinderzahl
- k) Anamneseforschung als Versuch zur Klärung der Zusammenhänge zwischen benignen und malignen Brusterkrankungen
- l) Überlebenszeiten (bis zum Oktober 1963) und Versuch einer Prognosestellung (bezüglich des Alters der Patientinnen und bezüglich der angewandten Therapie)

9 - 44

9 - 12

12 - 13

13 - 17

17 - 19

19 - 20

20 - 24

24 - 25

25 - 28

28 - 29

29 - 37

37 - 39

39 - 44

IV. Zusammenfassung

45 - 49

V. Literaturverzeichnis

50 - 51

E i n l e i t u n g

Zu Anfang seien einige - sich zum Teil widersprechende - Definitionen des Krankheitsbildes der Mastopathie verschiedener Autoren zitiert:

Zunächst Hamperls (13) Meinung: "Als chronische oder fibröse Mastitis bezeichnet man eine schwielige Umwandlung der ganzen Mamma oder einzelner umschriebener Gebilde. Dann entstehen derbe Knoten, die klinisch häufig für Geschwülste angesehen und deshalb operativ entfernt werden. Das Verhalten der epithelialen Anteile der Mamma bei diesen Veränderungen ist verschieden: Einmal können die Drüsen im fibrösen Gewebe so gut wie völlig verschwinden und nur spärliche Reste der Ausführungsgänge übrigbleiben. Andererseits findet man aber auch cystische Erweiterungen der Milchgänge und Neubildungen von Drüsenschläuchen, die sich ebenfalls wieder zu Cysten ausweiten. Manchmal beherrschen die Cysten geradezu das Bild. Sie haben im Durchschnitt die Größe einer Eröse und sind mit wäbrigem oder durch Blut bräunlich gefärbtem Inhalt erfüllt. Das auskleidende Epithel entspricht teils dem der Milchgänge, teils ist es höher, stärker färbbar und zeigt Sekretionsvorgänge, die denen der Schweißdrüsen der Achselhöhle gleichen (apokrine Sekretion). Auch papilläre Wucherungen kommen vor.

Früher faßte man diese Cystenbildung ebenso wie die Bindegewebsneubildung als Ausdruck einer chronischen Entzündung auf und sprach von Mastitis fibrosa bzw. cystica; jetzt erblickt man in diesen Veränderungen eher Wucherungsvorgänge, die durch gestörte oder überhaupt aussetzende endokrine Beeinflussung der Mamma mit zunehmendem Alter der Frau ausgelöst werden und bezeichnet sie unverbindlich als Mastopathie bzw. Mastopathia cystica.

Die Erkrankung ist deswegen praktisch so sehr bedeutungs-

voll, weil sie für den behandelnden Arzt klinisch oft genug nicht von einem beginnenden Krebs zu unterscheiden ist: In beiden Fällen tastet er einen unscharf begrenzten harten Knoten im Drüsengewebe der Mamma. Sicherheit kann nur die Probeexcision geben, die damit zum besten Mittel für eine frühe Erkennung und damit Heilung des Mammacarcinoms wird. Außerdem wissen wir, daß Frauen mit fibröser Mastopathie etwa fünfmal häufiger an Krebs erkranken als andere."

Auch "das Krankenbild der blutenden Mamma (Föllmer, 9) gehört in die Gruppe der Mastopathie. Es handelt sich dabei histologisch um Adenombildungen, die in das Milchgangsystem hineinragen. Infolge der leichten Verletzlichkeit und der Blutungsneigung der Adenome kommt es zu Blutaustritten in das Milchgangsystem und schließlich auch zur Entleerung des blutigen Sekretes. - Es bestand früher vielfach die Meinung, daß die blutende Mamma gleichbedeutend mit Carcinombildung ist. Das ist aber nicht der Fall. Andererseits aber schließt eine blutende Mamma eine Carcinombildung nicht aus."

Entgegen der oben angeführten Angabe, daß die Mastopathie eine Präcancerose sei (daß Patientinnen mit einer Mastopathie fünfmal häufiger an Mamma-Carcinom erkranken würden als andere), steht die Meinung W. Dontenwills (8): "Durch umfangreiche Untersuchungen an Frauen, die einmal an einer wahrscheinlich hormonell ausgelösten hyperplasiogenen Wucherung der Brustdrüse erkrankt waren, wurde gezeigt, daß diese hormonell gesteuerten Wachstumsvorgänge keineswegs als Vorstufen eines Carcinoms betrachtet werden können. Bei 1,38 % der Frauen, die einmal an einer Mastopathie erkrankt waren, trat später, - meist nach kurzer Latenzzeit - ein Mammacarcinom auf. Die Vermutung, das Follikelhormon sei allein ursächlich verantwortlich für die Entstehung des Mammacarcinoms wird als nicht bewiesen abgelehnt."

Im gleichen Zusammenhang sprechen J. Gershon-Cohen und S. Heyden (10) von sog. "gefährdeten, potentiellen Patientinnen". Diesen Begriff setzen sie aus 4 Faktoren zusammen:

"1. In erster Linie bedürfen Frauen mit einer Familien-Anamnese von Brustkrebs in der Verwandtschaft (Mutter, Schwester) unserer besonderen Aufmerksamkeit. Es liegen sogar Berichte vor, nach denen der Erbfaktor die Brustseite beeinflußt, an der das Mamma-Ca. auftritt. Vermutlich durch familiäre Unterschiede in der Qualität des Drüsengewebes (10).

2. Werden bestimmte benigne Mastopathien als verdächtig für eine mögliche spätere Carcinom-Entwicklung angesehen. Mastopathia cystica wird anamnestisch bei Mamma-Carcinom vier (12) bis zwölfmal (13) so häufig gefunden als bei Nicht-Carcinomfällen. Fellek (24) hat in detaillierten histologischen Untersuchungen keine Korrelation zwischen gewöhnlichen Cysten und Carcinom-Entwicklung gefunden, es sei denn, es bestanden Ductus-Proliferationen mit eindeutig atypischen Zellen. Da nach der Menopause sich im allgemeinen keine neuen Cysten entwickeln, sollte jede nach diesem Zeitpunkt diagnostizierte "Cyste" als Carcinom angesprochen werden, bis der Gegenbeweis erbracht ist. Kraus und Neubecker (17) haben die Frage der Praecancerose von Papillomata der Brust untersucht mit dem Ergebnis, daß benigne Papillome keine praecancerösen Tumoren darstellen. Ferner müssen wir, vom Tierexperiment kommend, als zumindest potentiell-praecancerös die Langzeitbehandlung jüngerer Frauen vor der Menopause mit Östrogen ansehen. Wir folgern, daß die Hormontherapie Mamma-Carcinome bei solchen Frauen praematur entwickeln kann, die durch ihre genetische Konstitution oder auf Grund extra-chromosomaler Faktoren zur Entwicklung von Mamma-Carcinom praedestiniert sind. Vom röntgenologischen Standpunkt gibt es keine typischen praecancerösen Veränderungen.

3. Im Gegensatz dazu scheint alles, was zu einer Erniedrigung des Oestrogen-Spiegels führt (artefizielle Menopause,

z.B. durch Panhysterektomie in jüngeren Jahren, Kastration, häufige Geburten, lange Stillzeiten, Diät und Stoffwechselstörungen) zu einer Verminderung des Risikos der Brustkrebsentwicklung zu tendieren (14). Mamma-Carcinom wird entsprechend häufiger gesehen bei unverheirateten als bei verheirateten Frauen, sowie relativ häufiger bei verheirateten Frauen, die kinderlos geblieben sind als bei Frauen mit Kindern. Unverheiratete Frauen haben, im ganzen gesehen, eine größere Sterblichkeitsquote an malignen Neoplasien als verheiratete, so daß neben der Unterbrechung des Menstruationszyklus durch Schwangerschaft und Stillzeit andere Faktoren eine wahrscheinlich ebenso wichtige Rolle spielen müssen. Immerhin bleibt es auffällig, daß, wie ein Bericht aus Norwegen es ausdrückte, "die Häufigkeit des Mamma-Carcinoms reduziert wird parallel zu der zunehmenden Zahl der Kinder" (12).

4. Die Brustgröße scheint auf die Entwicklung eines Mamma-Carcinoms keinen Einfluß auszuüben, ebensowenig wie die Brustseite - evtl. mit einer minimalen Bevorzugung der linken gegenüber der rechten Brust. Dagegen wird übereinstimmend bei der Diskussion der Tumor-Lokalisation hervorgehoben, daß der cranial-laterale Sektor der Brust der Ausgangspunkt von nahezu der Hälfte aller Carcinome ist (12, 27). Hier findet sich die größte Anhäufung von Brustgewebe, die größte Anzahl von ccm an Drüsengewebe, das dem Risiko ausgesetzt ist, carcinomatös umgewandelt zu werden.

Aus den Ausführungen geht die Notwendigkeit für eine besondere Wachsamkeit bei bestimmten Patientinnen und wie wir - siehe nachfolgende Ausführungen betreffs der oft verspäteten Zeitpunkte und der Fehlermöglichkeiten der Diagnosestellung - hinzufügen möchten, bei jedem Mammabefund hervor.

Unser Hauptinteresse gilt nun den (obig angeführten) vielfach sich widersprechenden Meinungen bezüglich eines

Zusammenhanges oder Nicht-Zusammenhanges zwischen einer Mastopathie und einem Mamma-Carcinom, wie wir ihn aus unserem Patientenmaterial, zusammengestellt aus acht Jahrgängen, sich widerspiegeln sahen.

Ferner beschäftigten auch wir uns mit den oben erwähnten Faktoren der Geburtenzahlen und des Familienstandes, der erblichen Vorbelastung und sexuellen Funktionstüchtigkeit (Menarche, Menstruation, Menopause) im Hinblick auf eine evtl. Disposition zur Mammacarcinom-Entstehung.

Darüber hinaus prüften wir die Berechtigung einer Prognosestellung (bei vorhandenem Mamma-Malignom) in Beziehung zum Alter der Frau, in Beziehung zu einer gleichzeitigen Gravidität und in Beziehung zur angewandten Therapie.

Besondere Aufmerksamkeit galt schließlich neben sozialen Gesichtspunkten der Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung; bei dieser wiederum gingen wir auch deren Schwierigkeiten und Fehlermöglichkeiten nach.

Methode und Materialherkunft

Wir stellten die Erkrankungen der weiblichen Mamma (ausgenommen der Mastitis puerperalis) aus 8 Jahrgängen - von 1953 bis 1960 - der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/M. zusammen.

Wir fanden insgesamt 1 176 Patientinnen der Poliklinik und 699 stationäre Patientinnen, die an benignen und bzw. oder malignen Mammaerkrankungen litten. (Die Patientinnen der Geschwulstberatung wurden hierbei nur insofern berücksichtigt, als wie sie zur klinischen Einweisung kamen.) Bei den 699 stationären Aufnahmen konnten wir den Krankheitsverlauf bis ins einzelne verfolgen.

Unsere Ergebnisse gliederten wir zunächst in benigne und maligne Erkrankungen.

Bei den benignen Fällen unterschieden wir die Mastopathie, die benignen Tumoren, die reinen Hyperplasien, die Fremdkörpergranulome und Epidermoidcysten, die Abszesse, die Tuberkulome und die reinen Mastodynien ohne objektiven Befund.

Bei den Malignomen handelt es sich um Carcinome, Sarkome und Paget-Krebse.

Die 1 176 Patientinnen mit Mammaerkrankungen (ausgenommen der Mastitis puerperalis) der Poliklinik verteilten sich wie folgt:

<u>Jahrgang:</u>	<u>Frauen:</u>	<u>Bei einem Gesamt- durchgang von:</u>	<u>anteilig also in %:</u>
1953			
1954	234	ca. 10 000	ca. 2,3
1955	135	5 324	2,5
1956	151	5 637	2,7
1957	159	5 709	2,8
1958	135	4 919	2,8
1959	173	4 728	3,7
1960	189	3 997	4,7
	<u>1 176</u>		
	=====		

Es ist also absolut wie relativ ein Anstieg festzustellen! (s. Abb. 1)

Die relative Häufigkeit der diagnostizierten
Brusterkrankungen bei unseren poliklinischen
Patientinnen:

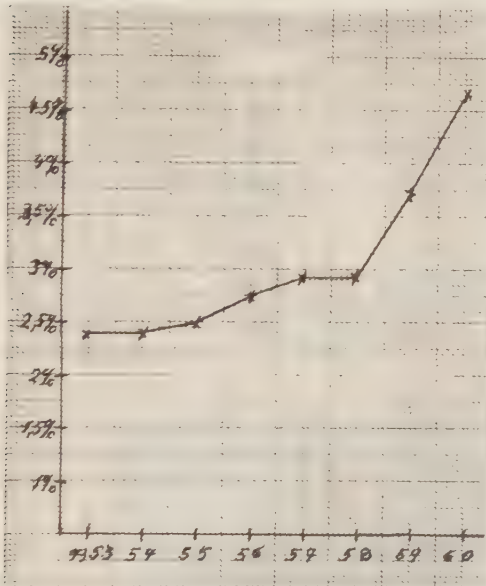


Abb. 1

Den über die Poliklinik stationär Eingewiesenen mit Brustbefunden begegnen wir im Folgenden wieder. Es sind dies 382 Patientinnen (also 32 %), deren Krankheitsverlauf uns nahezu lückenlos zugänglich war.

Die gesamten stationären Aufnahmen mit Mamma-Befunden
verteilten sich wie folgt:

Frauen:

Jahrg.: III.-Kl. Privat: zusammen: Bei einem Durch-
gang von insges.:

1953	53	nicht fest- stellbar	53	minde- stens	2 494
1954	41	"	41		2 518
1955	85	10	95		3 227
1956	69	9	78		3 194
1957	95	6	101		3 039
1958	90	9	99		2 968
1959	109	7	116		2 684
1960	157	10	167		2 579
	699	51	750		22 703

Durchschnittlich fanden also 3,3 % der Aufnahmen wegen
Mamma-Erkrankungen statt (immer ausgenommen Mastitis
puerperalis).

Da uns nun die Krankengeschichten und Befunde der Privat-
stationen zur Auswertung nur in beschränktem Umfange zur
Verfügung standen und da andererseits das Plus dieser
Fälle durch das Minus der mehrfach aufgenommenen III.-
Klasse-Patientinnen ausgeglichen wurde, haben wir allen
folgenden zahlenmäßigen Zusammenstellungen und Angaben
die Zahl (699) der III.-Klasse-Aufnahmen zugrunde ge-
legt, (soweit nicht im einzelnen anders angegeben oder
ausgeführt.)

Anhand der uns vorliegenden Unterlagen (Krankenblatt-
Archiv, Röntgen-Archiv und Kontroll-Untersuchungen) sind
wir nun diesen stationär aufgenommenen Mamma-Fällen im
Hinblick auf die uns interessierenden Gesichtspunkte
(s. Einleitung) im einzelnen nachgegangen.

Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

E r g e b n i s s e :

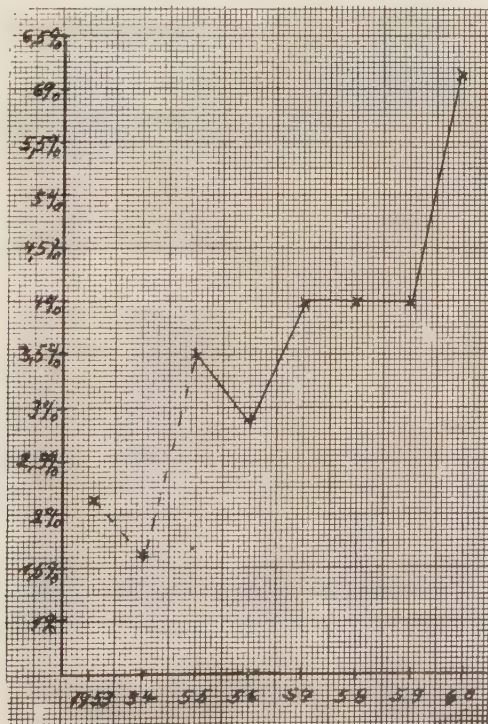
Es interessierte uns zunächst, ob wir in unserem Krankengut einen Anstieg der Anteile an stationär aufgenommenen Patientinnen mit Mamma-Erkrankungen und innerhalb dieser wiederum einen Anstieg der Malignome feststellen konnten oder nicht.

(Daß innerhalb des poliklinischen Krankendurchganges ein Anstieg der Mamma-Befunde nachzuweisen war, haben wir oben - s. S. 7 - ausgeführt.)

Der Prozentsatz an Mamma-Erkrankungen betrug:

1953	2,1 %	mindestens
54	1,6 %	
55	3,5 %	
56	2,8 %	
57	4,0 %	
58	4,0 %	
59	4,0 %	
60	6,2 %	

Die relative Häufigkeit der Brusterkrankungen bei unseren stationär aufgenommenen Patientinnen:



Auch bei den stationären Aufnahmen fanden wir also insgesamt einen beachtlichen Anstieg der anteiligen Brust-erkrankungen vor.

Wie hoch war nun der Anteil der Malignome an diesen Mamma-Befunden? (Hierbei haben wir die fraglichen Malignome als maligne weiter verwertet, da wir die Grenze zwischen den benignen und den wahrscheinlich malignen so gezogen haben, daß die Fälle mit Tiefenwachstumstendenz, mit papillomatösen oder degenerativen Veränderungen und intracanalikulären Wucherungen, aber ohne Basalmembran-durchbruch noch zu den benignen Fällen genommen wurden. Die als "wahrscheinlich maligne" bezeichneten Fälle gehen in ihrem Befund, vor allem klinisch, also noch hierüber hinaus.) Hierzu die Meinung Sparkmanns (21): "Selbst der erfahrene Pathologe muß einmal sagen können: Ich weiß es nicht. Auch soll er sich nicht scheuen, bei anderen Fachgenossen Rat zu holen."

Jahrg.:	benigne:	maligne:	wahrscheinl. maligne:	Gesamt- <u>Malignome:</u>
---------	----------	----------	--------------------------	------------------------------

1953	26	26	+	1	=	27 = 52 %
1954	25	15		1	=	16 = 39 %
1955	36	36	+	13	=	49 = 58 %
1956	37	29	+	3	=	32 = 45 %
1957	55	39	+	1	=	40 = 42 %
1958	46	38	+	6	=	44 = 48 %
1959	58	46	+	5	=	51 = 45 %
1960	79	76	+	2	=	78 = 50 %

362	305	32	337
=====			

im Durchschnitt:

52 %

=====

im Durchschnitt:

48 %

=====

Der durchschnittliche prozentuale Anteil der malignen Erkrankungen der weiblichen Mamma liegt mit 48 %, also fast

der Hälfte der Fälle, beachtlich hoch.

Auch wir fanden also eine Zunahme der Häufigkeit maligner Erkrankungen der weiblichen Mamma: s. Abb. 3

Die absolute Häufigkeit der Patientinnen mit bösartigen Brusterkrankungen:

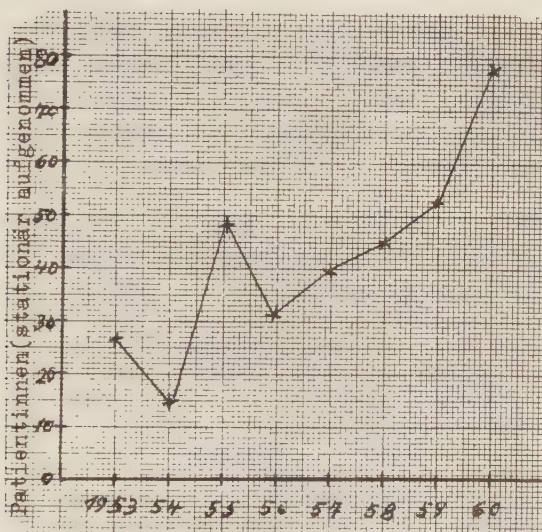


Abb. 3

Damit schließen wir uns der Meinung R. Wankes (25) an, der 1953 bereits schrieb: "Es ist wahrscheinlich, daß auch der Brustkrebs zunehmend häufiger aufzutreten scheint, wenn auch nicht so ausgesprochen wie z.B. das Bronchialcarcinom. Verständlicherweise sind in diesem Hinblick deutsche Statistiken nicht in der Lage, ein klares Bild zu geben. In Schweden, dessen Einwohnerzahl von rund 7 Millionen seit Jahrzehnten keiner nennenswerten Umschichtung unterlag, ist anhand der Sterbefälle und ihrer Todesursachen eine Steigerung der Brustkrebs-häufigkeit um 70 % im Jahre 1947 gegenüber dem Jahre 1931 zu verzeichnen gewesen.

Zum gleichen Thema gibt J. Jershon-Cohen und S. Heyden (10) 1963, also 10 Jahre später, sogar an, daß das Mamma-Carcinom in den USA zur führenden Todesursache bei den Frauen geworden sei. - Zwischen beide Angaben, die eine vor unseren Aufzeichnungen, die andere danach, reihen sich unsere Feststellungen also gleichsinnig ein.

Alles dies unterstreicht die Dringlichkeit der Beachtung aller Mammabefunde und einer möglichst frühzeitigen und genauen Diagnosestellung. Sie ist das Hauptproblem, denn in ihr liegt die wesentlichste Chance einer möglichst langen Überlebenszeit. Wir werden im Folgenden noch mehrfach darauf zu sprechen kommen.

Zunächst haben wir sowohl bei den benignen als auch bei den malignen Erkrankungen Aufgliederungen vorgenommen: Wir fanden im einzelnen bei den benigen Fällen:

Jahrg.	Mastopathie	Fibro- Adenome u. Lipome	Abszesse Furunkel Hämatome Narben	reine Hyper- trophie	nur Masto- dynie	nur Tbc	Fremdkörper- granulome Epidermoidcysten
1953	20	4	1	1	-	-	-
54	16	9	-	-	-	-	-
55	25	6	2	2	-	-	1
56	21	7	6	1	-	-	2
57	34	15	2	1	2	-	1
58	32	9	2	-	2	1	-
59	38	12	4	-	4	-	-
60	55	22	-	-	-	-	2
362	241	84	17	5	8	1	6

Die Fälle mit Mastopathie betragen also rund das Dreifache der übrigen benignen Tumoren, unter denen die Fibroadenome bei weitem überwiegen.

Bei den malignen Fällen fanden wir folgende Verteilung:

<u>Jahrgang:</u>	<u>Carcinome:</u>	<u>Sarkome:</u>	<u>Paget - Ca.:</u>
1953	27	-	9 Fälle
1954	16	-	(in den Carcinomen
1955	49	-	enthalten)
1956	32	-	
1957	38	2	
1958	43	1	
1959	51	-	
1960	78	-	

zusammen: 337

Darunter befanden sich an Doppel-Carcinomen:

also Mamma-Carcinom plus:

<u>Collum-Ca.</u>	<u>Corpus-Ca.</u>	<u>Ovarial-Ca.</u>	<u>Vulva-Ca.</u>	<u>Bronch.-Ca.</u>
14	7	5	2	1

primäres Leber-Ca.

1

zusammen also:

30 Doppel-Ca.-Fälle = 9 %

Metastasen - einschließlich derjenigen in den Axillar-Lymphknoten - fanden sich bei durchschnittlich 62,5 % der Fälle (nämlich bei 213 Patientinnen) und zwar:

1953 bei 67 % der Fälle	(Davon sind 22 Patientinnen nicht radikal operiert worden:
1954 " 56 % " "	
1955 " 59 % " "	bei 13 wurde keine Ablatio ausgeführt.
1956 " 59 % " "	bei 5 wurde keine Röntgen-Nachbestrahlung ausgeführt.
1957 " 67 % " "	bei 3 wurde keine Axillar-Ausräumung ausgeführt.
1958 " 63 % " "	bei 1 konnten nicht alle Lymphknoten entfernt werden.)
1959 " 63 % " "	
1960 " 67 % " "	

Also bei weit über der Hälfte der malignen Fälle fanden wir Metastasen vor! Selbst in anbetracht der Tatsache,

daß in die Universitäts-Frauenklinik sehr viele bereits extra muros vorbehandelte schwere Fälle eingewiesen werden, erreichen die anteiligen Metastasen eine sehr beachtliche Höhe!

Hierzu schreibt J. Gershon-Cohen und S. Heyden (10): "Die einzige Lösung für das Problem der ansteigenden Zahlen von Mamma-Carcinom ist die frühzeitige Diagnose des kleinstmöglichen Tumors. Die Chance zum Überleben und zur Ausheilung nach Mamma-Amputation ist von der Abwesenheit von axillären Lymphknoten-Metastasen bei der Operation abhängig. Bei Patientinnen mit Metastasen in der Axilla zu Beginn der ärztlichen Behandlung besteht wenig Aussicht auf Verbesserung der Operationsresultate, da in 30 - 50 % aller Fälle von Axilla-Metastasierung auch bereits Metastasen in anderen regionalen Lymphknoten vorhanden sind. Haagenson (12) hat bei Carcinomen von durchschnittlich 1 cm Durchmesser nur in 40 % Metastasen gefunden, dagegen bei Carcinomen von durchschnittlich 7 cm oder größerem Durchmesser bereits in 80 % Metastasierungen."

Zur Früherkennung empfehlen beide Autoren dreierlei: Etwa halbjährliche Selbstpalpationen asymptomatischer Frauen, jährliche periodische ärztliche Untersuchungen von Frauen über 35 Jahren und für Frauen jenseits der Menopause, besonders, wenn sie zur Gruppe der gefährdeten potentiellen Patientinnen gehören, jährliche Mastographien.

Schon 1958 berichteten Dohrmann und Labusch (7) über eine Treffsicherheit ihrer Röntgenaufnahmen zur Beurteilung von Struktur und Dichte des Weichteilmediums von mehr als 86 %. Sie warnen jedoch mit Recht vor einer Überschätzung dieses Verfahrens etwa als alleiniger diagnostischer Methode.

1960 reiht Ch.M. Gros (11) die röntgenologischen Unter-

suchungen ebenfalls bei der Beurteilung von verdächtigen Mammabefunden neben klinische und biologische Untersuchungen ein; auch er betont, daß nur die histologische Untersuchung Sicherheit geben kann und daß eine erstklassige Weichteiltechnik bei Anwendung der Mammographie Voraussetzung sein muß.

Im gleichen Jahr nennt Kratochvil (16) anhand eines in 10 Jahren beobachteten Krankengutes von insgesamt 1 407 Fällen auf ihre Brauchbarkeit, Treffsicherheit und die dadurch mögliche Einsparung der Probeexstirpation eine Fehlerbreite beim Carcinom von 13 %, bei der Mastopathie von 12 % und bei den anderen z.T. entzündlichen - traumatischen Erkrankungen 16 %, - im Durchschnitt also 13%.

Zum gleichen Thema meint K.H. Bauer (1): "Wenn man daran denkt, daß der Brustkrebs der Frau im ersten Stadium zu 100 % durch Operation heilbar ist, aber nur zu 10 % in diesem Stadium zur Beobachtung kommt, dann wird der Wert der Früherfassung des Mamma-Carcinoms mit Hilfe der Röntgenologie besonders deutlich."

Die größten Erfahrungen - mit 5 000 Mastographien - geben 1963 Gershon-Cohen und Heyden (10) an. Sie schreiben, nach nochmaliger Betonung der Bedeutung der Früherkennung: "Es wird in der Zukunft die Mastographie ein wertvolles Hilfsmittel in der Früherkennung des präeklinischen Mamma-Carcinoms bei asymptomatischen Frauen darstellen. Die Scheu vieler Frauen, nach Entdeckung eines Brustknotens den Arzt aufzusuchen, erklärt sich in vielen Fällen aus der Angst vor der chirurgischen Probeexcision. Wertvolle Zeit verstreicht zwischen Entdeckung und ärztlicher Behandlung, weshalb die 5-Jahres-Überlebensraten nach Mastektomie kaum besser als am Anfang dieses Jahrhunderts sind. Die Erfahrungen mit Mastographien seit dem Jahre 1956 am Albert-Einstein-Medical-Centre in Philadelphia zeigen, daß die Frauen die schmerzlosen, nur wenige Minuten in Anspruch

nehmenden Röntgen-Untersuchungen ohne Bedenken akzeptieren. Es wird ausdrücklich betont, daß die Mastographie niemals den Platz der histologischen Diagnose einnehmen kann, aber Frauen, bei denen der röntgenologische Verdacht den klinischen Eindruck verstärkt, sind eher willens, sich einer Probeexcision zu unterziehen.

Frauen, die einen Tumor an sich selbst palpieren, müssen davon überzeugt werden, daß vier von fünf Tumoren benigne und in vielen Fällen korrekt röntgenologisch beurteilbar sind." Weiter geben die Verfasser die diagnostische Genauigkeit - bei über 5 000 Einzelfällen - mit 95 % bei den benignen Mastopathien und mit 90 % bei den Mamma-Carcinomen an. Sie sagen, daß mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung die Genauigkeit der Röntgendiagnose maligner Prozesse sehr dicht an das Ideal gebracht werden könne.

Über eigene Erfahrungen mit der Mammographie können wir bei unserem beobachteten Krankengut nicht berichten.

Dagegen fanden auch wir bestätigt, daß sehr oft eine bedauerlich lange Zeit zwischen erstmaligem Entdecken eines Mamma-Befundes und seiner Behandlung verstreicht. - So wie W. Dick (6) eine unbedingt nötige taktvolle und geeignete Aufklärung und Erziehung zur Selbstbeobachtung fordert, möchten auch wir für eine breitere Heranziehung der Frauen zu Kontrolluntersuchungen - auch mit noch so unscheinbarem Mamma-Befund - eintreten. Gershon-Cohen und Heyden (10) geben eine Verzögerung der chirurgischen Intervention bis zu zwei Jahren in 52 % der Carcinomfälle an, und nur ein Drittel davon wurde durchschnittlich auf drei Monate hinausgeschoben.

Wir fanden an Wartezeiten bis zur erstmaligen Klärung des Befundes:

1 - 10 Tage	in 23 Fällen	}	der insges. 3 3 7 Malignome	
11 - 15 "	" 18 "			
16 - 20 "	" 11 "			
21 - 30 "	" 34 "			
1 - 1 1/2 Monat	" 28 "	}	38 % ! = 29 %	
1 1/2 - 2 Monate	" 30 "			
2 - 3 Monate	" 32 "			
noch länger	" 99 "			
unbekannte Zeit	" 62 "	}		fast 100 % Metastasisierung

Das ist mit mindestens 29 % Wartezeiten über 3 Monate und mit mindestens 38 % über 2 Monate ein bedenklich schlechtes Ergebnis und fordert verstärkte Aufklärungsarbeit und Überlegung, wie man die Ersterfassung wesentlich erweitern könnte. In diesem Zusammenhang interessierten uns nun einige soziale Gesichtspunkte:

Bei der Zusammenstellung der verschiedenen Kostenträger fanden wir, "daß der Wunsch zur erstmaligen Vorsichtsuntersuchung von den Angehörigen der RVO-Kassen 3 - 4 mal häufiger gestellt wird als von den Ersatzkassen oder Privatpatientinnen. Bei den tatsächlichen Befunden (z.B. Knoten) überwiegen dagegen deutlich die letzteren. Bezüglich der Früherkennung des Carcinoms scheint daher die geplante Kostenbeteiligung den Kassenpatienten einen sehr schlechten Dienst zu erweisen, da gerade die Früherfassung und -behandlung des Carcinoms wichtig für die Dauerheilung ist" (H. Brehm, 4).

Hierzu ergänzend haben wir einmal den Prozentsatz an Patientinnen, die außerhalb von Frankfurt wohnhaft waren, festgestellt:

1953	19	von	53	Aufnahmen =	36 %	
	54	14	"	41	"	= 34 %
	55	31	"	85	"	= 35 %
	56	32	"	69	"	= 45 %
	57	42	"	95	"	= 43 %
	58	35	"	90	"	= 38 %
	59	48	"	109	"	= 43 %
	60	66	"	157	"	= 42 %
		287		699		
		====		=====		

durchschnittlich 42 %

D.h., die nicht am Ort wohnenden Frauen machen annähernd die Hälfte der Einweisungen aus.

Beide Tatsachen - 1. RVO-Kassenpatienten 3 - 4 mal häufiger als andere bei den Vorsorgeuntersuchungen und 2. Auswärtige 42 % - lassen uns noch einmal unterstreichen, daß die vorgesehene Kostenbeteiligung der Patienten eine Frühdiagnose, die zu erreichen wir ja mit allen Mitteln bemüht sein müssen, oftmals vereitelt.

Es interessierte uns nun weiter, auf welche Art und Weise die 699 Aufnahmen zustande kamen. Die Einweisungen wurden jeweils veranlaßt durch:

Jahrg.	Verlegung von anderen Kliniken	Prakt.Arzt (ohne Poli)	Poliklinik u. Nachuntersuchg.	Gynäkologen	zusätzlich anderer Facharzt	GB(=Geschwulstberatung)
1953	-	25	34	2	-	2
54	-	21	27	1	-	-
55	3	25	31	11	4	6
56	1	35	22	6	4	4
57	2	35	38	6	1	9
58	2	26	45	11	2	9
59	1	13	83	6	1	15
60	13	3	102	14	6	9
	<u>22</u>	<u>183 = 26%</u>	<u>382 = 55%</u>	<u>57 = 8,3%</u>	<u>18</u>	<u>54 = 7,7%</u>

Eine Einweisung erfolgte durch den Heilpraktiker.

26 % der Einweisungen zur stationären Aufnahme erfolgten also direkt durch den praktischen Arzt. - "An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, daß bei den von den niedergelassenen Gynäkologen eingewiesenen Patientinnen die Metastasierung in die Achseldrüsen am häufigsten war. Vielleicht sollten sich die Kollegen, die keine eigenen Betten haben, doch etwas früher entschließen, die Patientinnen zur Probeexcision in ein Krankenhaus einzuweisen." (4)

Daß bei der Stellung der Erstdiagnose die Symptomatik unzuverlässig ist, fanden wir in einem relativ hohen Prozentsatz bestätigt:

So müssen wir z.B. der allgemein verbreiteten Meinung - besonders eben auch der Frauen selber, - daß, wenn z.B. Schmerzen vorhanden sind, es wohl nichts Bösartiges sein könne, auch dann nicht, wenn Knoten zu fühlen seien (was bei nahezu allen unseren Malignomen der Fall war) unsere folgenden Ergebnisse entgegenhalten:

Unter unseren 337 malignen Fällen fanden wir 95 mal ausgesprochene Schmerzangaben zu Beginn der Erkrankung. Das sind 28,5 % der Fälle! - Hierbei haben wir Angaben wie "leichtes, zeitweises Ziehen, keine richtigen Schmerzen" ebensowenig mitverwendet wie die weitverbreiteten Angaben über prämenstruelle (und seltener auch menstruelle) Mißempfindungen in der Brust, die sich in Druck- und Berührungsempfindlichkeit und geringem Ziehen äußern.

Die Tatsache, daß nicht nur die Erstdiagnose, die zu einer klinischen Einweisung führt, schwierig sein, sondern auch die Aufnahmediagnose in der Klinik selber noch falsch sein kann, zeigen unsere weiteren Erfahrungen:

A) Aufnahmediagnose der Malignome:

suspekt:	283	Fälle	=	83 %
fraglich:	23	"	=	7 %
nicht suspekt:	31	"	=	<u>96 %</u>

Es waren also ca. 10 % absolut unverdächtig gewesen!

B) Aufnahmediagnose der benignen Fälle:

nicht suspekt:	277	Fälle	=	76 %
fraglich:	20	"	=	6 %
suspekt:	65	"	=	<u>18 %</u>

Interessant war auch festzustellen, daß immerhin 7,7 % der bösartig erkrankten Frauen - nämlich 26 Patientinnen - als Beginn ihrer Erkrankung ein Trauma (Sturz, Stoß oder Unfall) angaben.

Zu diesem unfallmedizinischen Problem sagt K.H. Bauer (2): "Man wird bei Traumen, die ein irgendwie praeneoplastisch verändertes Gewebe treffen, den Unfallzusammenhang mit überwiegender Wahrscheinlichkeit dann bejahen, wenn die Praeneoplasie erweisbar ist und der Ort der Gewalteinwirkung mit dem Ort der Geschwulstentstehung zusammenfällt und die Geschwulstentwicklung dem Trauma alsbald folgt. - Mit besonderer Eindringlichkeit aber lehren diese Experimente im Zusammenhang mit den klinischen Erfahrungen, daß Ursache des Präcancers durchaus nicht die Ursache des Cancers zu sein braucht, ja daß sogar oft genug als letzter Reiz ein nicht carcinogener die Cance-risierung zu manifestieren vermag."

Zur Kernfrage der erbbedingten Krebsentstehungsmöglichkeiten sind sehr viele Arbeiten und Untersuchungen durchgeführt worden. Die auf S. 4 zitierten amerikanischen Autoren z.B. messen der Erbmasse eine große Bedeutung bei. - Wir fanden jedoch bei Durchsicht unserer 337 Familien-Anamnesen der maligne erkrankten Patientinnen nur 6 mal die Angabe eines Mamma-Carcinoms in der Familie (Mutter, Schwester, Tochter), das sind nur 1,8 % der Fälle. - (Von den 362 benigne erkrankten Frauen waren es vier nächste Angehörige = 1,1 %, die ein Mamma-Ca. aufzuweisen hatten.) - Das sind also keine ins Gewicht fallenden Zahlen, und wir möchten ihnen keine zu verwer-tende Bedeutung beimessen.

Zur gleichen Frage nimmt u.a. auch K.H. Bauer. (2) aus-

fürhlich Stellung. Er schreibt: "Die Krebskrankheit wird in keiner Form vererbt. Sie hat also ihre Ursachen keinesfalls in Abänderung einzelner mendelnder Gene, die von Generation zu Generation immer wieder neu die Krankheit übertragen. - Das einzige, was als vererbbar erweisbar ist, ist an einigen wenigen Beispielen die Fähigkeit bzw. Neigung bestimmter Organe und Gewebe, beim Hinzutreten bestimmter äußerer Einwirkungen mit Krebsentstehung zu reagieren. Aber selbst in diesen wenigen Fällen wird nicht die fertige Eigenschaft Krebs, sondern nur eine erhöhte reaktive Potenz auf äußere Einflüsse mit Krebs zu reagieren, übertragen.

Von vornherein spricht gegen eine wesentliche Bedeutung der Vererbung die Tatsache, daß die Krebstodesziffer zwischen 45 und 60 Jahren beim weiblichen (mit 68,9 %) über doppelt so hoch ist wie beim männlichen Geschlecht (31,1 %). Diese fast ausschließlich zu Lasten der weiblichen Geschlechtsorgane gehende große Differenz und die hohe Geschlechtsdifferenz in der Krebshäufigkeit von Organen mit gleichen Funktionen bei Mann und Frau sind unmöglich mit Vererbungseinflüssen erklärbar.

Auch die klinische Tatsache, daß beim Menschen die Sarkome - sie entstammen nur Geweben, die direkten chemischen und physikalischen Einflüssen entzogen sind - nur 5 - 8 % der bösartigen Geschwülste liefern, während die Masse ihrer Muttergewebe 92 - 95 % der Körpergewebe ausmachen, spricht ebenfalls dafür, daß exogene Schäden, aber nicht Erbeeinflüsse ausschlaggebend sind.

Des ferneren ist die klinisch-statistische Feststellung, daß zwei Viertel aller Krebse auf den Verdauungskanal, das dritte Viertel auf die Geschlechtsorgane kommen, nur sehr schwer mit einer so hohen Krebsveranlagung nur dieser Organe erklärbar, während es andererseits sicher ist, daß diese Organe exogenen Schädigungen mehr ausgesetzt sind, als alle anderen Organe zusammen.

Auch ist die Tatsache, daß bei Krebs beider Eltern Krebs bei den Nachkommen nicht häufiger ist, als dem allgemeinen Bevölkerungsdurchschnitt entspricht, gegen eine entscheidende Rolle der Vererbung ins Feld zu führen.

Ein schlüssiges Beweismaterial liefert die klinische Medizin mit der Auswertung der Erfahrungen bei der operativen Beseitigung von Krebsen an einem von zwei paarigen Organen. Alle bilateral-symmetrischen Organe sind beim gleichen Individuum natürlich genotypisch identisch. Wäre Krebs erblich, so müßte nach der Heilung des Krebses auf der einen Seite die erbliche Veranlagung alsbald auch auf der anderen Seite Krebs auslösen. Gerade die Erfahrungen an dem in einem hohen Prozentsatz heilbaren Krebs der Brust zeigen, daß ein selbständig neuer Krebs der anderen Seite bei einer primär vom Brustkrebs geheilten Frau etwas extrem Seltenes ist. Diesem klinischen Beobachtungsgut kommt die volle Beweiskraft eines Massenexperimentes zu, und es spricht wiederum gegen die Erblichkeit dieses so häufigen menschlichen Krebses.

Vollends widerlegt wird die These des Krebses als Erbkrankheit durch das Naturexperiment des Krebses bei erbgleichen eineiigen und erbverschiedenen zweieiigen Zwillingen. Wäre das Erbgut für die Krebsentstehung entscheidend, so müßten die erbidentischen Zwillinge in einem hohen Prozentsatz übereinstimmenden Krebs aufweisen, wenn der eine Zwilling krebkrank wird, insbesondere aber müßten sich zahlenmäßig sehr starke Abweichungen gegenüber den erbverschiedenen Zwillingen zeigen. Große auslesefreie Zwillingsserien aber ergaben, daß so gut wie keinerlei Differenzen beim Krebsbefall der beiden Arten von Zwillingen nachzuweisen sind.

Krebs ist somit nicht die Auswirkung einer erbgenetischen Disposition, sondern zufälliger Exposition gegenüber exogenen Krebsnoxen.

Wenn nun aber die Krankheit als solche nicht vererbt wird, so darf man daraus nicht umgekehrt den Fehlschluß ziehen, als wäre die Erbmasse ohne Bedeutung. Die Vererbungslehre lehrt, und zwar eindringlich genug, daß die Fähigkeit, auf Außenfaktoren mit Krebs zu reagieren, von Tierart zu Tierart, von Rasse zu Rasse, von Individuum zu Individuum, ja sogar noch nach Gewebe und Organen variiert.

Woran die celluläre Eigenschaft, auf cancerogene Noxen mit Krebsumwandlung zu reagieren oder alternativ nicht zu reagieren, gebunden ist, das weiß heute noch niemand. Daß es einfache mendelnde Gene des Zellkerns sind, die diese Eigenschaft der Zellen bestimmen, ist möglich. Man muß grundsätzlich aber auch an das Zellplasma, den anderen Teil des Gesamterbgutes, denken, denn, wenn sich etwas mendelistisch nicht vererbt, so kann es trotzdem mit Vererbung zu tun haben. Das Plasma ist eben nicht nach Einzelelementen analysierbar. Es ist aber durchaus möglich, daß die Grundeigenschaft einer Zelle cancerisierbar zu sein, auch an das Cytoplasma gebunden sein könnte. Schließlich muß ein cancerisierendes Agens ja auch, wenn es eine intranucleare Veränderung auslösen soll, durch das Cytoplasma hindurch, wenn es an den Kern gelangen will.

Grundsätzlich aber ist daran festzuhalten: das verschiedene Reagieren verschiedener Tierarten, Tierrassen usw. wird erst erkennbar, wenn Krebsnoxen einwirken und die Induzierbarkeit offenbaren.

Eine Krebsentstehung nur aus der Erbmasse heraus gibt es nicht, sondern nur eine Krebsentstehung durch Außenfaktoren. Diesen allerdings macht es die Erbmasse ihrerseits bald leichter, bald schwerer, die Krebsumwandlung der Körperzellen zu bewerkstelligen.

Dieses Verhalten des erblich determinierten Organismus

als re-agens gegenüber dem exogenen agens studiert die experimentell-genetische Cancerologie an Krebsstämmen bei Versuchstieren. Es steht aber heute fest, daß daraus für den Menschen viele irreführende Schlußfolgerungen gezogen worden sind. Wohl ist es gelungen, Stämme mit hoher Krebsanfälligkeit, bestimmter Krebslokalisation, fester Tumorrates und typischem Krebsbeginn zu züchten, aber lediglich durch scharfe Auslese und extreme Inzucht, also nur unter Voraussetzungen, die niemals auf den Menschen übertragbar sind.

Schließlich aber hat sich herausgestellt, daß auch dies nur bei bestimmten Tumoren und nur bei bestimmten Tierarten gelingt und daß manche solcher Tumorstämme (z.B. Mäusebrustkrebs) nur dadurch zustande kommen, daß in solchen erbreinen Stämmen ein auf die Nachkommen übertragenes exogenes agens ("Milchfaktor") eine Vererbung vortäuscht, während es sich nur um die gleiche Exposition gegenüber der gleichen exogenen Krebsnoxe handelt."

Zu diesem Problem des Milchfaktors schreibt u.a. H. Hamperl (13), daß außer den unregelmäßigen Hormonausschüttungen bei der Entstehung des Mamma-Carcinoms noch ein weiterer Stoff - zumindest im Tierversuch - wirksam sei. "Durch langdauernde Inzucht gelingt es, Mäusestämme zu erhalten, die mit großer Regelmäßigkeit an Brustdrüsenkrebs erkranken oder bei denen er so gut wie überhaupt nicht auftritt. Läßt man nun frisch geworfene Mäuse aus einem nicht krebsanfälligen Stamm von einem Muttertier aus einem stark krebsanfälligen Stamm säugen, so erkranken diese Tiere später in einem hohen Prozentsatz an Brustdrüsenkrebs. Mit der Muttermilch wird also ein besonders für die Krebsentstehung ausschlaggebender Stoff übertragen, der als "Milchfaktor" bezeichnet wird. Nun läßt sich aber weiter zeigen, daß jene Mäuse aus dem nicht krebsanfälligen Stamm, die beim Säugen den Milchfaktor aufgenommen haben - es genügt

0,1 ccm einer 1 : 10 000 verdünnten Milch -, ihn ihrerseits wieder auf ihre eigenen Jungen zu übertragen vermögen und zwar bis in die 15. Generation. Der einmal aufgenommene Milchfaktor muß sich also im Tier vermehrt haben und ist tatsächlich auch in anderen Organen als der Mamma nachweisbar. Der Milchfaktor verhält sich also wie ein "latentes" Virus, das als "Accelerator" für das Auftreten von Mammatumoren wirkt. In der Tat sind in der Mamma solcher Mäuse Viruskörperchen nachgewiesen worden. Da es sich aber nur um einen bestimmten Tumor einer einzigen Tierart handelt, sind wir derzeit noch nicht berechtigt, weitergehende Schlüsse zu ziehen. Es wäre unverantwortlich und durch nichts gerechtfertigt, wenn man etwa in Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen das Stillen der Kinder durch die eigene Mutter einschränken wollte."

Auch diese letzte Anschauung findet in unseren Ergebnissen eine Bestätigung insofern, als daß die Angaben eines Mamma-Carcinoms bei Mutter, Schwester oder Tochter so gering an Zahlen waren - siehe S.27 -, daß sie uns bedeutungslos erscheinen. - (Eine großzahlige Nachforschung müßte andererseits einmal gesondert der Frage nachgehen, ob das Stillgeschäft der jeweiligen Frau selber in der Anamnese der malignen Krankheit eine Rolle gespielt hat oder nicht und in welchem Ausmaß.)

Ein Zusammentreffen mit anderen nicht carcinomatösen und nicht sarkomatösen schweren Erkrankungen beobachteten wir bei den malignen Fällen insgesamt 55 mal und bei den benignen Fällen insgesamt 22 mal.

Es lag gleichzeitig vor:

	Diabetes mellitus	Tbc	Lues	andere als Mamma-Traumen	nicht sekundär durch das Mamma-Ca. entstandene Herz-Kreislaufstörung	andere interne Krankheiten
bei den malignen	10	6	1	1	15	22
bei den benignen	3	1	2	-	4	12

Eine gleichzeitig vorliegende Gravidität fanden wir bei den benignen Befunden in 8 Fällen und bei den malignen Befunden in 5 Fällen.

Dazu sagte 1960 H.H. Schmid (20): "Auf 10 000 schwangere Frauen entfallen drei mit Mamma-Ca. Die günstigen Fälle noch ohne Metastasen in den Achsellymphknoten scheinen durch die Schwangerschaft nicht wesentlich beeinflusst zu werden. Wenn aber schon Metastasen vorhanden sind, dann ist die Aussicht auf Dauerheilung trotz Radikaloperation während der Gestation weit schlechter als ohne diese. Der Brustkrebs pflegt im Beginn der Schwangerschaft und besonders im Wochenbett und in der Lactationszeit rascher zu wachsen, während in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft in der Regel ein rascheres Wachstum nicht zur Beobachtung kommt. Offenbar begünstigt die große hormonale Umstellung durch die Geburt das Krebswachstum in der weiblichen Brustdrüse. Rechtzeitige Diagnose und sofort angeschlossene operative und Strahlenbehandlung ist auch in der Schwangerschaft der springende Punkt, um die Ergebnisse zu verbessern. Schwierigkeiten entstehen innerhalb und außerhalb der Gestation durch Komplikationen mit entzündlichen Erkrankungen."

Zum gleichen Thema schrieb R. Wanke (25) sieben Jahre

zuvor (1953): "Das Thema Mamma-Carcinom und Gravidität, das für die Frage Brustkrebs und Follikelhormon von besonderer Wichtigkeit ist, ist von K.H. Bauer eingehend unter Anführung der bis 1949 vorliegenden Erfahrungen erörtert worden. Die größte Statistik stammt von Herrington. Seine Zusammenstellung von 88 Fällen von Brustkrebs während der Schwangerschaft und der Lactation ergab, daß in 85 % die Grenze des Organs überschritten war. - Auch nach Westberg ist die Spät Diagnose zum mindestens in gleicher Weise für die schlechten Erfolge verantwortlich als die Tatsache der Schwangerschaft. - Von der praktischen Erfahrung her darf nicht übersehen werden, daß die Diagnose Mamma-Carcinom während einer Schwangerschaft häufig noch später gestellt wird als bei nicht schwangeren Frauen."

Trotz der Gefahr der kleinen Zahl seien nun unsere wenigen Fälle von Gravidität und gleichzeitigem Mamma-Carcinom aufgeführt (5 Fälle):

1. Patientin: 32 Jahre, ledig, keine Kinder Grav. mens II, unregelmäßige menstruationsartige Blutungen, suspekter, sehr schmerzhafter, seit 3/4 Jahr wachsender Knoten. Axilläre Lymphknoten palpabel.
2. Patientin: 33 Jahre, verheiratet, 1 Kind, Gravid. mens II. Vor einem Jahr Ablatio wegen Ca; jetzt seit 3/4 Jahr wachsender suspekter Knoten.
3. Patientin: 34 Jahre, ledig, 1 Kind, Gravid. mens II. Vor 2 Jahren Ablatio mit Interruptio. Tb. Axilläre Lymphknoten vor 2 Jahren krebsig infiltrierte gewesen und entfernt worden.
4. Patientin: 41 Jahre, ledig, keine Kinder, Gravid. mens II, vor 1 1/2 Jahren Ablatio wegen Ca. Ausgesprochenes Wohlbefinden.
5. Patientin: 34 Jahre, verheiratet, 2 Kinder, Gravid. mens III. Ablatio vor 3 Monaten. Auch Ovarialcyste.

Therapie bei 1: Interruptio, Ablatio und Axilla-Ausräumung und Röntgen-Nachbestrahlung.
Therapie bei 2: Interruptio und Röntgen-Bestrahlung.
Therapie bei 3: " " " "
Therapie bei 4: Röntgen-Bestrahlung.
Therapie bei 5: Supravaginale Amputation des graviden Uterus mit Adnexen. Röntgen-Bestrahlung.

Drei dieser Frauen verstarben an den Folgen des Mamma-Carcinoms bis zum Oktober 1963:

Patientin 1 ist nach 3 Jahren Überlebenszeit gestorben,

Patientin 3 " " 3 " " " ,

Patientin 4 " " 5 " " " ,

Patientin 5 lebt im Oktober 1963 noch und hat damit eine Überlebenszeit von 3 1/2 Jahren erreicht,

Patientin 2 lebt im Oktober 1963 ebenfalls noch und hat damit eine Überlebenszeit von 9 Jahren erreicht.

Es sei aber nochmals betont, daß das Ergebnis dieser wenigen Fälle keine schlüssigen Folgerungen oder Relationen und Vergleiche zuläßt.

Über das gleiche Problem - Mamma-Carcinom und Gravidität - berichtet T.L. Montgomery (19): "Die kürzlich in Philadelphia durchgeführte Untersuchung von 650 Brustkrebsfällen unter 40 Jahren (1951 - 1960) hat u.a. 70 Fälle während der Schwangerschaft und bis zu 6 Monaten nach der Geburt aufgewiesen. In 90 % (!) dieser 70 Fälle fand eine Verzögerung in der Diagnostik statt, die dazu beitrug, daß schließlich bei 74 % dieser Frauen bereits Axilla-Metastasen gefunden wurden.

In dieser Studie wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß drei Gründe für die tragische zeitliche Hinausschiebung der Diagnose bestehen: a) die Unkenntnis, daß Carcinome während der Schwangerschaft existieren und wachsen;

b) die regelmäßige Untersuchung des Abdomen unter Auslassung der Mamma-Palpation; c) der Fehler, nicht prompt eine Probeexcision durchzuführen, nachdem die Verdachtsdiagnose gestellt ist.

Bei der weiteren Anamneseforschung interessierten uns nun evtl. vorhandene Relationen zwischen Mamma-Ca. und benignen Brusterkrankungen in Beziehung zum Familienstand, zur Altersverteilung, zur Kinderzahl und zu den Menstruationsverhältnissen.

Wie W. Dontenwill (s. (8) in der Einleitung, S. 3) ist auch R. Wanke (25) der Meinung, daß in der Mamma-Carcinogenese dem Follikelhormon keineswegs eine wesentliche Bedeutung zukäme: "Wenn diesem Hormon eine entscheidende Stellung zukäme, dann wäre zu erwarten, daß vor allem jüngere Frauen im Zustande einer normalen Eierstockstätigkeit an Mamma-Carcinom erkranken. Dann müßte die Mehrzahl der Brustkrebsse vor der Menopause zur Beobachtung kommen. Gerade das Gegenteil ist der Fall, wie alle großen Statistiken über die Altershäufigkeit der Brustkrebsse immer wieder zu erkennen geben. Der Hinweis von R. Bauer, daß Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte, die in 40,7 % der Fälle in die Zeit vor der Menopause zurückreicht, häufig prämenstruelle Brustbeschwerden anzugeben haben, deutet nur allgemein auf dysregulatorische Hormonstörungen hin, keinesfalls auf ein Übergewicht der Follikelhormonwirkung. Verf. konnte vor 15 Jahren nachweisen, daß bei der Mastopathia chronica eine mangelhafte, d.h. zu geringe Follikelhormon-Produktion vorliegt. Die weibliche Brustdrüse ist in ihren zyklischen Veränderungen nicht nur vom Follikelhormon, sondern auch vom Luteinhormon und von hypophysären Wirkstoffen abhängig, von denen für die Stillperiode das Lactationshormon am meisten anerkannt ist. Es ist auch als auffällige Tatsache seit Jahrzehnten bekannt, daß Frauen, die geboren haben, seltener an Brustkrebs erkranken als Nullipare (Bogen, Garre, Borchardt, Kirschner-

Nordmann, Klose). Auch nach den neuen Statistiken von Deelmann, Weinberg, Gastpar, Prenzing haben unverheiratete und nullipare Frauen die größere Häufigkeit an Brustkrebs aufzuweisen. Nicolson-Grady geben 72 % Kinderlose, Mc Donald 59,2 % und Gimmerthal in der Kieler Klinik für die Kriegsjahre 1939 - 1945 sogar 81,8 % kinderlose Frauen unter ihren Mamma-Carcinom-Patientinnen an." R. Wanke schreibt dann weiter, daß, wenn es auch eine allgemein gesicherte Erfahrung sei, daß dem Follikelhormon eine starke proliferierende Wirkung, gerade auf das Drüsengangewebe der Mamma (bes. im prämenstruellen Stadium), zukommt und jede örtliche Gewebsproliferation Ausgangsherd für ein Krebsleiden sein kann, seines Ermessens nach eine viel allgemeinere hormonale Störung, eine Disharmonie im Zusammenspiel der endokrinen Drüsen, vor allem der Hypophyse, des Ovars, sowie der Nebennierenrinde die örtlichen Bedingungen der weiblichen Brustdrüse schafft oder begünstigt, die schließlich die gewebliche Grundlage für die Entstehung eines Brustkrebses darstellen.

Höchstens so meinen wir auch die angegebenen Traumen in die Carcinogenese einbauen zu können: Sie treffen auf eine bereits im obigen Sinne veränderte Mamma und werden von den Frauen verständlicherweise als Ursache oder Beginn angesehen und angegeben. Ob in allen diesen Fällen ein Krebs auch ohne das exogene Trauma sich entwickelt haben würde, bleibt freilich eine offene Frage (s. auch S. 27 und S. 28).

Nun unsere Ergebnisse:

Dem Familienstand nach waren bei den 362 benigne erkrankten Frauen verheiratet: 256 = 71 %

nicht verheiratet: 106 = 29 % (ledig waren 65 = 18 %
geschieden 16 = 4,3 %
verwitwet 25 = 7,1 %)

Und bei den 337 maligne erkrankten Frauen waren:

Verheiratet 171 = 51 %

nicht verheiratet 166 = 49 %: (ledig waren 51 = 15 %
 geschieden 29 = 8,3 %
 verwitwet 86 = 26 %)

Die durchschnittlichen Zahlen der deutschen weiblichen Bevölkerung besagen, daß (im Jahre 1958)

unter	15 Jahren	100	%	<u>unverheir.</u>	waren
von	15 - 20 "	97,4	%	"	"
"	20 - 25 "	62,0	%	"	"
"	25 - 30 "	22,4	%	"	"
"	30 - 35 "	15,0	%	"	"
"	35 - 40 "	11,8	%	"	"
"	40 - 45 "	10,1	%	"	"
"	45 - 50 "	8,9	%	"	"
"	50 - 55 "	9,7	%	"	"
"	55 - 60 "	11,4	%	"	"
"	60 - 65 "	11,7	%	"	"
"	65 und mehr Jahren	11,3	%	"	"

Das heißt einmal, daß bei Vergleich mit jeder in Frage kommenden Altersstufe (30 - 60 Jahre, s. unsere nachfolgenden Ausführungen) der Prozentsatz der an Mamma-Erkrankungen gefundenen Unverheirateten wesentlich höher liegt als der Bundesdurchschnitt, insbesondere bei den malignen Fällen. - Das heißt zum anderen, daß, während die durchschnittliche weibliche deutsche Bevölkerung vom 35. - 50. Lebensjahr die niedrigsten Prozentsätze - nämlich 11,8 % - 8,9 % - an Nichtverheirateten aufweist, diese Altersgruppe sowohl bei den benignen als auch bei den malignen Brusterkrankten deutliche Massierungen zeigt (wiederum siehe nachfolgende Ausführungen). Und schließlich ist der Prozentsatz der anteiligen Ledigen an den Unverheirateten (also bei Abzug der Geschiedenen und Verwitweteten) bei den Brusterkrankten - wiederum sowohl bei den benignen mit 18 % als auch bei den

malignen mit 15 % - immer noch deutlich höher, als es den vergleichbaren Jahrgängen der Durchschnittsbevölkerung entspräche.

Das Alter unserer Patientinnen betrug:

bei den <u>benignen</u> Fällen:					bei den <u>malignen</u> Fällen:				
	16 - 20 Jahre	bei	11 Pat.	= 3,0 %		bei	4 Pat.	= 1,1 %	
	21 - 25 "	"	27 "	= 7,5 %		"	2 "	= 0,6 %	
	26 - 30 "	"	35 "	= 9,7 %		"	14 "	= 4,3 %	
X	31 - 35 "	"	56 "	= <u>15,0 %</u> X		"	16 "	= 4,5 %	
	36 - 40 "	"	39 "	= 10,7 %		"	43 "	= 12,5 %	
X	41 - 45 "	"	63 "	= <u>17,5 %</u> X		"	66 "	= <u>20,0 %</u> X	
X	46 - 50 "	"	68 "	= <u>18,9 %</u> X		"	45 "	= 13,3 %	
	51 - 55 "	"	36 "	= 10,5 %		"	40 "	= 12,1 %	
	56 - 60 "	"	10 "	= 2,8 %		"	39 "	= 11,6 %	
	61 - 65 "	"	10 "	= 2,8 %		"	26 "	= 7,6 %	
	66 - 70 "	"	4 "	= 1,1 %		"	24 "	= 7,1 %	
	71 - 75 "	"	3 "	= 1,0 %		"	12 "	= 3,5 %	
	76 - 80 "	"	- "	= -		"	6 "	= 1,8 %	
	81 - 85 "	"	- "	= -		"	-	= -	
bei 362 Pat. = 100,0 %					bei 337 Pat. = 100,0 %				

Aus dieser Aufstellung ist l.) - wenn auch mit Vorbehalt - eine gewisse statistische Malignitätswahrscheinlichkeit abzulesen. Z.B. ist bei einer 31 - 35 Jähriger ein Mamma-Befund nur mit 24 % Wahrscheinlichkeit malign während bei einer 76 - 80 Jährigen der gleiche Befund mit nahezu 100 % Wahrscheinlichkeit bösartig sein wird

bei einer	ist die Wahrscheinlichkeit, daß der Befund <u>benigne</u> ist	ist die Wahrscheinlich- keit, daß der Befund <u>maligne</u> ist
16 - 20 Jährigen mit 72 % anzusetzen		mit 28 % anzusetzen
21 - 25 " " 93 % "		" 7 % "
26 - 30 " " 72 % "		" 28 % "
31 - 35 " " 76 % "		" 24 % "
36 - 40 " " 48 % "		" 52 % "
41 - 45 " " 49 % "		" 51 % "
46 - 50 " " 59 % "		" 41 % "
51 - 55 " " 48 % "		" 52 % "
56 - 60 " " 20 % "		" 80 % "
61 - 65 " " 28 % "		" 72 % "
66 - 70 " " 14 % "		" 86 % "
71 - 75 " " 20 % "		" 80 % "
76 - 80 " " 0 % "		" 100 % "

Bei dieser unserer Aufstellung einer statistischen Malignitätswahrscheinlichkeit ist jedoch zu betonen, daß zu den hier zusammengestellten Frauen nur solche gehörten, die ambulant nicht weiter behandelt werden konnten, weil eine histologische Klärung dringend angezeigt war, (immer sichere und immer solitäre Knoten).

Aus der gleichen Aufstellung ist nun auch 2.) die von uns gefundene Altersverteilung ablesbar:

Während sich also bei den benignen Befunden die Masse der Erkrankungen zwischen dem 21. und dem 55. Lebensjahre abspielt (mit zwei besonderen Massierungen einmal bei den 31 - 35 Jährigen und einmal bei den 41 - 50 Jährigen) verschiebt sich das Alter bei den malignen Befunden etwas nach den höheren Altersstufen hin, nämlich zwischen das 36. - 60. Lebensjahr, mit besonderer Massierung um das 45. Jahr. Die Differenz bei den benignen und malignen Fällen ist also nicht so sehr groß wie oft angenommen wird.

Erhebliche Unterschiede konnten wir zwischen den benignen und maligne erkrankten Patientinnen auch bei der Überprüfung der Menstruationsverhältnisse nicht feststellen. Denn die Tatsache, daß bei den malignen Fällen nur 110 Frauen (= 32 %) noch menstruierten, während es bei den benignen Fällen 243 Frauen (= 67 %) waren, dürfte in erster Linie auf die oben erwähnte Verschiebung in etwas höhere Altersstufen zurückzuführen sein. Des weiteren jedoch spricht auch diese Feststellung für ein relativ verkürztes, bezw. eingeschränktes Sexualleben, das also in beiden Erkrankungsarten, besonders jedoch im malignen Falle, vorliegen dürfte.

Auch die relativ späte Menarche spricht hierfür.

Das Alter der Frauen betrug bei der Menarche:

Jahre:	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	spät.	unbek.
bei den benignen	1x	10x	57x	66x	80x	61x	41x	20x	13x	3x	1x	1x	8x
Fällen:	0,3%	3%	16%	18%	<u>22%</u>	17%	8%	5,5%	3,7%	0,8%	0,3%	0,3%	2%
bei den malignen	2x	12x	39x	67x	97x	51x	30x	20x	8x	3x	2x	2x	4x
Fällen:	0,6%	3,6%	12%	20%	<u>29%</u>	15%	9%	6%	2%	0,9%	0,6%	0,6%	1%

Die Menarche trat also sowohl bei den benignen als auch besonders bei den malignen Erkrankten in einem sehr hohen Prozentsatz erst mit 14 Jahren oder später ein. Das ist ein hohes Alter für die in Frage kommenden Jahrgänge. Etwa um die Jahrhundertwende war das 14. - 15. Lebensjahr das meistgenannte für die Menarche. Die seitdem ständig steigende Acceleration im mitteleuropäischen Raum verschob diesen Zeitpunkt auf das 12,4. Lebensjahr. Und um 1930, dem durchschnittlichen Menarche-Zeitpunkt unserer Patientinnen, trat die Menarche meist mit 13 Jahren ein.

Schließlich überprüften wir noch die Cyclusdauer und die menstruationsbedingten Beschwerden:

Sie waren normal gewesen:	und anomal:
bei den benignen Fällen zu 74 % (nämlich bei 269 Frauen)	bei den benignen Fällen zu (nämlich bei 93 Frauen) <u>26 %</u>
bei den malignen Fällen zu 71 % (nämlich bei 242 Frauen)	bei den malignen Fällen zu <u>29 %</u> (nämlich bei 95 Frauen).

(Hierbei haben wir Beschwerden leichter Art, geringe Unregelmäßigkeiten, Schmierblutungen ohne klinische Aufnahme noch nicht einmal mitverwertet.)

Alle drei Aufstellungen: 1. die für das Alter relativ wenigen noch menstruierenden Frauen, 2. die verspätete Menarche und 3. der hohe Anteil an auffälligen Menstruationsbeschwerden sprechen ebenso wie der hohe Prozentsatz an kinderlosen Frauen (siehe nachfolgende Ausführungen) für die vielfach gefundene Feststellung, daß die Brusterkrankungen deutlich bevorzugt bei Frauen mit unerfülltem, bzw. verkürztem Sexualleben auftreten. Auch der hohe Anteil der Unverheirateten bzw. Ledigen (s. S. 40) spiegelt diese Tatsache wider. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den benignen und den malignen Brustkrankheiten ließ sich bei unseren insgesamt 699 Fällen dabei nicht nachweisen. Die hormonale Dysregulation ist bei beiden Krankheitsbildern gewiß. Die cytologische Determination dürfte den Ausschlag geben, ob es zum Malignom kommt oder nicht.

Auch G. Konjetzny (15) schreibt, daß überraschend häufig die Angaben gefunden werden, daß die Menses sehr unregelmäßig waren oder zeitweilig Amenorrhoe bestanden hatte, in anderen Fällen wiederum Meno- und Metrorrhagien vorkamen, die zur Auskratzung Veranlassung gegeben

hatten, oder Fluor, der behandelt worden ist, oder eine überstandene Adnexoperation, Myomoperation, Operation einer Ovarialcyste zu notieren war. Er hält es daher für wichtig, daß die Anamnesen aller Milchdrüsenkranken durch Fragen nach dem Ablauf des Sexuallebens und durch eine gynäkologische Untersuchung ergänzt werden.

Der gleiche Verfasser berichtet dann von Arbeiten in Norwegen, nach denen die Mastopathie häufiger bei Frauen vorkommt, die nicht geboren haben als bei Frauen, die geboren haben. Bei den entwickelteren Formen der Erkrankung wurden Frauen, die nicht geboren haben, ungefähr doppelt so häufig festgestellt, als man nach der "normalen" Verteilung in Norwegen von Frauen, die nicht geboren und die geboren haben (etwa 27 - 30 %) erwarten sollte. - Die Anzahl von Geburten ist niedrig bei Frauen mit Mastopathie. Eine große Anzahl von Kindern haben sie so gut wie gar nicht. Sie haben im ganzen nur halb so viel Kinder, als nach einer statistischen Berechnung des "normalen" Verhältnisses zu erwarten war. Mangel an normaler Entwicklung und an normaler Funktion spielt nach diesen Erhebungen eine große Rolle in der Ätiologie der Mastopathie.

Und bezüglich des Mamma-Carcinoms sagt K.H. Bauer (2), daß der Anteil der Mütter gegenüber den Nulliparen der niedrigste der überhaupt ermittelten sei: es käme nämlich nur 1,3 Mutter auf eine Nullipare.

Hierzu nun unsere ermittelte Anzahl der Kinder (Lebend- und Totgeburten). Es sind Mindestzahlen, da wir Zwillinge als eine Geburt bezeichnen.

Bei den benigne Erkrankten Bei den maligne Erkrankten:
hatten:

kein Kind	121 Frauen =	33 %	108 Frauen =	32 %
1 Kind	119 "	= 32 %	87 "	= 26 %
2 Kinder	79 "	= 22 %	91 "	= 27 %
3 "	29 "	= 8 %	27 "	= 8 %
4 "	11 "	= 3 %	14 "	= 5 %
5 "	2 "	= 0,5 %	3 "	= 0,9 %
6 "	- "	= -	3 "	= 0,9 %
7 "	1 "	= 0,25 %	2 "	= 0,6 %
12 "	- "	= -	1 "	= 0,3 %
13 "	- "	= -	1 "	= 0,1 %

Wir kommen also mit fast genau 2 Müttern auf eine Nulli-
pare zu einem sehr ähnlichen Ergebnis, wie das von K.H.
Bauer angegebene darstellt.

Da der Bundesdurchschnitt (Westdeutschland ohne Berlin)
(22) der über 15 jährigen kinderlosen Frauen mit ca.
5,9 % zu errechnen ist, sind Prozentsätze von 33 und
32 % also erheblich höher, als es der Durchschnitt der
Bevölkerung erwarten ließe. Das gilt auch dann noch,
wenn man die 15 - 18 Jährigen in Abzug bringen würde,
deren Altersstufe in den meisten großen Statistiken je-
doch bereits zu den gebärfähigen Jahrgängen gerechnet
wird.

Über die Kernfrage der Beziehungen oder Nichtbeziehun-
gen von Mastopathie und Mamma-Carcinom ist sehr viel ge-
arbeitet und geschrieben worden. So sagt z.B. G.E.
Konjetzny: "Beide Zustände haben die gleiche Ursache.
Es kann jedoch aus der häufigen Vergesellschaftung von
Carcinom und Mastopathie nicht geschlossen werden, daß
die Mastopathie als Krebsvorstadium anzusehen ist. -
Andererseits kann sich auf der Grundlage der Mastopathie

sehr wohl ein Krebs entwickeln. Nur darum geht noch der Streit, wie häufig dieses Vorkommnis ist."

Dazu unsere Ergebnisse:

Wir fanden bei unseren 337 maligne erkrankten Patientinnen:

1. in der Anamnese in 19 Fällen = 5,6 % einen histologisch diagnostizierten benignen Tumor (bei dem es sich nicht um eine Mastopathie handelte);
2. in der Anamnese in 87 Fällen = 26 % die zum großen Teil histologisch gesicherte Diagnose einer Mastopathie, einer blutenden Mamma und einer starken essentiellen Mastodynie, (wobei wir nach Martius (18) den "normalen Zyklus der Mamma", der gegen Ende eines jeden Intermenstruums durch Wachstumsimpulse auf das Drüsenparenchym (entweder durch den "mammogenen Faktor" der Hypophyse oder direkt durch die Ovarialhormone) bei den Frauen zu einem deutlichen und manchmal auch unangenehmen Spannungsgefühl in den Brüsten führt, nicht mit angeführt haben);
3. in der Anamnese in 6 Fällen = 1,8 % Angaben über ärztlich behandelte Abszesse der Mamma, Hyperplasien derselben oder Incisionen bei einer Mastitis.

Insgesamt waren also 33,4 % der maligne erkrankten Brustpatientinnen bereits ärztlich an der Mamma vorbehandelt worden.

Ein gleichzeitig vorliegendes Mamma-Carcinom neben bzw. in einer Mastopathie haben wir 5 mal beobachtet, d.h. also in 1,5 % der Fälle.

Die Prozentzahl von 26 % bzw. 33,4 % (also rund ein Drittel der Fälle!) mahnt also ohne Frage zu genauer Beobachtung aller jemals wegen einer Mamma-Erkrankung zur Behandlung kommenden Fälle. - So schreibt auch G.E. Konjetzny (15), daß der Streit, wie oft sich auf der Grundlage einer Mastopathie ein Krebs entwickelt, praktisch gesehen ziemlich belanglos sei, denn ob der Hundertsatz

niedrig oder hoch ist, ist bei der klinischen Beurteilung des einzelnen Falles gleichgültig.

Bei der Verfolgung des Schicksals der 337 bösartig erkrankten Frauen, stellten wir nun bis zum Oktober 1963 fest, daß 88 Frauen = 26 % an den Folgen des Mamma-Malignoms ad exitum gekommen waren.

Lazu schreibt E. Blum 1960 (3): "Die statistischen Durchschnittsergebnisse bei mehr als 36 000 Einzelfällen des anglo-amerikanischen, skandinavischen, deutschsprachigen und des anderen europäischen Schrifttums lassen ersehen, daß die heute als Standardmethode anzusehende kombinierte Behandlung (Radikaloperation und Röntgen-Bestrahlung) imstande ist, die Fünfjahresüberlebenszeit der brustkrebskranken Frau auf 60 % und die zehnjährige Überlebenszeit auf 30 % zu erhöhen. Möge dies zunächst auch eindrucksvoll erscheinen, trostlos bleibt doch das Schicksal der 40 % in einem und der 70 % im anderen Falle, eine Tatsache, die uns nicht ruhen lassen darf, operative, konservative und radiologische Methoden unermüdlich auszubauen."

Und Bl. Szendi (23) sagt 1959: "Hinsichtlich der Radikalität der Therapie sei die Beobachtung von Small und Dutton angeführt; sie fanden auf Grund von 1 003 histologisch bewiesenen Brustdrüsenkrebsfällen ein fünfjähriges Überleben von 38 % in der Gruppe der radikal und der weniger radikal Operierten gleicherweise. Sie zogen hieraus den Schluß, daß die Heilung oder die Mortalität des Brustdrüsenkrebses kaum von der Radikalität der Operation abhängt und der bedeutendste Faktor der Prognose das Alter der Kranken sei. Junge Frauen, deren allgemeiner und hormonaler Zustand besser ist, haben für die

endgültige Heilung bessere Aussichten. - Hingegen ist K.H. Bauer der Ansicht, daß im Menstruationsalter die Prognose des Krebses schlechter sei."

Wir sind nun beiden bei der Diskussion um die Möglichkeit einer Prognosestellung erwähnten Faktoren - dem der angewandten Therapie und dem des Alters der Patienten - weitmöglichst nachgegangen:

Wir fanden bei unseren 88 (= 21 %) ad exitum gekommenen brustkrebskranken Frauen:

- a) 3, die nur röntgenbestrahlt waren und eine Überlebenszeit von
 4 Jahren bei einer 65 Jährigen aufwiesen
 3 " " " 55 " "
 1 " " " 57 " "
- b) 3, die nur amputiert waren, ohne Axilla-Ausräumung und ohne Röntgen-Bestrahlung und eine Überlebenszeit hatten von
 1 x 3 Jahren bei einer 83 Jährigen,
 2 x 1 Jahr bei einer 73 und 72 Jährigen.
- c) 3, die eine Ablatio mit anschließender Röntgen-Bestrahlung, aber ohne Axilla-Ausräumung durchgemacht hatten und eine Überlebenszeit aufwiesen von
 1 x 3 Jahren bei einer 77 Jährigen
 1 x 2 Jahren " " 75 "
 1 x 1 Jahr " " 78 "
- d) 3, die eine Ablatio mit Axilla-Ausräumung, aber ohne Röntgen-Bestrahlung erhalten hatten und eine Überlebenszeit aufwiesen von
 1 x 5 Jahren bei einer 53 Jährigen
 1 x 3 Jahren " " 59 "
 1 x 1 Jahr " " 48 "
- e) 76, die der Radikalbehandlung (Ablatio plus Axilla-Ausräumung plus Röntgen-Bestrahlung) zugeführt worden waren.
 Ihre Überlebenszeiten betragen:
 in 1 Fall 8 Jahre
 " 2 Fällen 7 "
 " 6 " 6 "
 " 7 " 5 "
 " 2 " 4 "
 " 17 " 3 "
 " 20 " 2 "
 " 20 " 1 "
 " 1 Fall 1/2 Jahr

(Altersstufen dieser Frauen siehe nachfolgende Ausführungen)

Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Zahl von 88 Fällen Mindestangaben darstellt, da sich mit großer Wahrscheinlichkeit von den verbleibenden 249 Frauen (mit bösartigen Brustdrüsenerkrankungen) ein Teil in anderweitige Behandlung und Kontrolle begeben haben wird, bzw. außerhalb unseres Nachuntersuchungssystems ad exitum gekommen sein kann.

Das Alter der 88 ad exitum gekommenen Frauen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnosestellung und die Überlebenszeiten betragen:

Jahre	an	1	Fa(ä)lle(n)	mit	einer	Überlebenszeit	von	3	Jahre(n)
32	"	"	1	"	"	"	"	3	"
33	"	"	1	"	"	"	"	4	"
34	"	"	2	"	"	"	"	1 u. 5	"
35	"	"	1	"	"	"	"	2	"
36	"	"	1	"	"	"	"	1	"
39	"	"	3	"	"	"	"	1,2u.5	"
41	"	"	4	"	"	"	"	1,1,1u.5	"
42	"	"	3	"	"	"	"	1/2,2u.3	"
43	"	"	3	"	"	"	"	2,2u.3	"
44	"	"	3	"	"	"	"	2,3u.5	"
45	"	"	3	"	"	"	"	2,5u.7	"
46	"	"	5	"	"	"	"	1,1,2,2u.6	"
47	"	"	3	"	"	"	"	2,2u.2	"
48	"	"	3	"	"	"	"	1,3u.7	"
49	"	"	4	"	"	"	"	1,1,3u.3	"
51	"	"	4	"	"	"	"	1,1,2u.2	"
52	"	"	4	"	"	"	"	2,3,6u.6	"
53	"	"	1	"	"	"	"	5	"
54	"	"	3	"	"	"	"	1,1u.4	"
57	"	"	1	"	"	"	"	1	"
58	"	"	2	"	"	"	"	3u.8	"
59	"	"	5	"	"	"	"	3,3,3,6u.6	"
60	"	"	2	"	"	"	"	2u.5	"
61	"	"	3	"	"	"	"	3,3u.3	"
62	"	"	2	"	"	"	"	1u.6	"
63	"	"	1	"	"	"	"	2	"
64	"	"	2	"	"	"	"	2u.3	"
65	"	"	1	"	"	"	"	4	"
66	"	"	1	"	"	"	"	3	"
67	"	"	1	"	"	"	"	3	"
70	"	"	3	"	"	"	"	1,1u.1	"
71	"	"	3	"	"	"	"	1,2u.3	"
72	"	"	2	"	"	"	"	1u.2	"
73	"	"	1	"	"	"	"	1	"
74	"	"	1	"	"	"	"	5	"
75	"	"	2	"	"	"	"	2u.3	"
78	"	"	1	"	"	"	"	1	"
83	"	"	1	"	"	"	"	3	"

Suchen wir hiervon die wenigen Patientinnen - 17 Fälle - mit einer Überlebenszeit von 5, 6, 7 und 8 Jahren heraus, so finden wir sie folgendermaßen verteilt:

- 5 Jahre Überlebenszeit (8 mal) bei einer
34-, 39-, 41-, 44-, 45-, 53-, 60- und 74 Jährigen
- 6 Jahre Überlebenszeit (6 mal) bei einer
46-, 52-, 52-, 59-, 59- und 62 Jährigen
- 7 Jahre Überlebenszeit (2 mal) bei einer
45- und 48 Jährigen
- 8 Jahre Überlebenszeit (1 mal) bei einer
58 Jährigen.

Nur eine Angehörige dieser Gruppe, nämlich eine der 5 Jahre Überlebenden, gehörte zu den nicht radikal Behandelten (s. S. 34).

Wir können aus unseren Ergebnissen also nicht den Schluß ziehen, daß das Alter der Frau der wichtigste Faktor für die Prognose sei, denn wir sehen bei unseren ad exitum Gekommenen alle Altersstufen in allen Überlebenszeiten vorkommen. Dagegen weist die Tatsache, daß von den nicht radikal Behandelten - 12 der 88 Fälle - nur eine Frau die Fünfjahresgrenze überlebte, doch deutlich auf die Wichtigkeit einer so radikal wie möglich anzuwendenden Therapie hin.

Auch bei den verbleibenden - als lebend registrierten - 249 (= 79 %) Frauen finden wir alle Altersstufen in allen bisher erreichten Überlebenszeiten (von 3 bis maximal 10 Jahren) wieder; mit Vorbehalt (s. auch unsere Bemerkung auf S. 40 unten) ist auch dies eine Bestätigung dafür, daß das Alter der Patientinnen bei der Krebsdiagnosestellung nicht der entscheidende Faktor für die Prognose sein kann.

Entscheidender ist ganz sicherlich die schnellstens und so radikal wie möglich angewandte Therapie:

Bei unseren gesamten 337 Malignomen wurde				
(90 % =) 302 mal radikal operiert				
(Ablatio, Axilla-Ausräumung,				
Röntgen-Bestrahlung)				
davon bis zum Oktober 1963	76 Todesf.			Verhältnis 1 : 2,5 fast 4
8 mal nur Röntgenbestrahlung, davon	3	"		
4 mal nur Amputation				
(ohne Axilla-Ausräumung				
und ohne Röntgen-Bestrahlung) davon	3	"		
12 mal nur Ablatio mit				
Röntgen-Bestrahlung, aber				
ohne Axilla-Ausräumung	3	"		
6 mal nur Ablatio mit Axilla-				
Ausräumung, aber ohne				
Röntgen-Bestrahlung, davon	3	"		
3 mal nur reiner Pflegefall				
(Weiterverlegung)				
2 mal wurde jede Therapie				
verweigert.				
<u>337</u>			<u>88 Todesf.</u>	

Von den 35 nicht radikal Operierten waren also 12 (= über ein Drittel) mit Sicherheit - und zwar nach kurzer Überlebenszeit (s. Ausführung auf S. 40) - ad exitum gekommen. Weitere Sterbefälle sind anzunehmen bzw. besonders bei den noch nicht lange zurückliegenden Aufnahmejahren 1960, 1959 und 1958 und innerhalb der Gruppe der nicht radikal Behandelten zu erwarten.

Nach dem Faktor der Früherfassung, dem unumstritten der Vorrang gebührt und den noch größtenteils unbekannten Faktoren der Krebsentstehung und seines Verlaufes stellt die operative und Strahlentherapie den nächst wichtigen Faktor beim Wagnis einer Prognosestellung dar.

(Eine statistisch ablesbare Beeinflussung der Prognose durch die zusätzliche hormonelle und die zusätzliche cystostatische Therapie, konnten wir bis zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Arbeit ebensowenig registrieren,

wie eine Beeinflussung der Prognose durch Ovarausschaltung (operativ oder strahlentherapeutisch). - Hypophyse und Nebenniere wurde bei dem von uns beobachteten Material in keinem Falle aktiv angegangen.)

Erst im Jahre 1970 würde eine erneute Überprüfung unseres Materials definitivere Rückschlüsse bezüglich Therapie und Prognose erlauben.

Die Gründe für eine Einschränkung der Therapie waren gewesen:

- 8 mal hohes Alter und schlechter Allgemeinzustand,
 - 2 mal Thrombosen- und Embolie-Anamnesen,
 - 9 mal Herz- und Kreislauf-Dekompensation,
 - 6 mal schwerer Diabetes und 3 mal schwere Tbc,
 - 2 mal Operationspräparat frei von Krebszellen (nach vorangegangener Probe-Excision),
 - 3 mal Zustand "infaust",
 - 2 mal Therapieverweigerung.
-

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die wegen Mamma-Erkrankungen (ausgenommen die Mastitis puerperalis) in die Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt/M. aufgenommenen Patientenzahlen zeigen während der acht Jahre unserer Beobachtungen (1953 - 1960) relativ und absolut ein Ansteigen. - Mit fast der Hälfte aller Aufnahmen (48 %) liegt der Anteil der Malignome beachtlich hoch. - Unter den benignen Diagnosen überwiegt die Mastopathie mit nahezu Zweidrittel bei weitem eingeschlossen sind allerdings auch blutende Mamma, sowie histologisch nicht geklärte Fälle starker essentieller Mastodynie).

Bei den insgesamt 337 Malignomen befanden sich 30 Doppel-Carcinome. - 90 % der Eingewiesenen wurden der Radikalbehandlung zugeführt, nämlich 302 Frauen. Metastasen fanden sich bei 213 der 337 Fälle, d.h. also mit 62,5 % in einer sehr beachtlichen Höhe.

Die Einweisung in unsere Klinik erfolgte zu 55 % über die Poliklinik (mit und ohne Hausarzt) und zu 26 % durch den Hausarzt (prakt. Arzt) allein; die von den Gynäkologen Eingewiesenen zeigten den höchsten Anteil an den Metastasierungen.

Die Feststellungen, daß die RVO-Kassen-Angehörigen dreibis viermal häufiger zur erstmaligen Vorsichtsuntersuchung kamen und daß die von auswärts stammenden Frauen 42 % ausmachen, lassen uns u.a. die Ablehnung der Kostenbeteiligung erneut unterstreichen. Vor allem aber liegt eine gesicherte frühzeitige Diagnose im Interesse aller, - die langen Versäumniszeiten (38 % warteten über 2 Monate mit der Klärung der Krankheitszeichen) sprechen die deutlichste Mahnung aus. - Hinzu kommen die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, da die Symptomatologie oft täuscht; so gaben von unseren bösartig Erkrankten

28,5 % zu Beginn der Beobachtungen ihrer Erkrankung Schmerzen an, was an sich atypisch ist bzw. erst in weit fortgeschrittenem Stadium aufzutreten pflegt. Und auch bei der unmittelbaren Aufnahme in die Klinik wurde bei den benignen Fällen noch in 18 % und bei den malignen Fällen in 10 % der sorgfältigen klinischen Untersuchungen Fehldiagnosen gestellt. - Besonders die angegebenen Traumen, immerhin 26 Frauen = 7,7 % der malignen Fälle, führten zu Fehldiagnosen. - Eine Probeexcisions-Indikations-Erweiterung erscheint uns daher ebenso angebracht wie die allgemeine Einführung röntgenologischer Diagnoseverfahren.

Von den 5 bei uns registrierten Graviden überlebten das Mamma-Carcinom bis zum Oktober 1963 nur zwei; die geringe Zahl erlaubt uns also nur mit Vorbehalt, uns den Feststellungen anzuschließen, daß Gravidität die Carcinomprognose verschlechtert.

49 % Nicht-Verheiratete (bei einem Bevölkerungsdurchschnitt der vergleichbaren Jahrgänge von 11,8 % - 8,9 %) und 68 % Nicht-Menstruierende und vor allem rund ein Drittel Kinderlose (bei einem Bundesdurchschnitt von ca. 5,9 %) beweisen, daß sich die Mamma-Malignome besonders bei Frauen mit nicht oder nicht mehr erfülltem normalen Sexualleben häufen. Auch die durchschnittlich spät liegende Menarche spricht dafür. Die zugrunde liegenden hormonalen Dysregulationen spiegeln sich auch in den 29 % der anomalen Menstruationsverhältnisse wider. Die altersmäßige Massierung um das 45. Lebensjahr reiht sich in diese Ergebnisse ein.

Die Feststellung, daß unsere 362 benignen Fälle aber auch zu 26 % anomale Menstruationsverhältnisse aufzuweisen hatten, daß die Altersdifferenz nur relativ gering ist und daß der Prozentsatz der Kinderlosigkeit mit 33 % die gleiche Höhe erreicht wie bei den malignen Fällen, zeigte erneut, daß wohl beiden Brustkrankheiten, den

bösartigen wie den gutartigen, sehr ähnliche endokrine Dysregulationen als Ausgangslage dienen werden, daß aber im malignen Falle noch nicht geklärte cytologische Determinationen und weitgehend unbekannte Realisationsfaktoren hinzukommen müssen.

Diese Gedankengänge führten auch uns zu der Kernfrage der Abhängigkeit oder Nicht-Abhängigkeit der bösartigen Brusterkrankung von der gutartigen, in erster Linie der Mastopathie. Wir fanden in 26 % der malignen Fälle in der Anamnese die meist histologisch gesichert gewesene Diagnose einer Mastopathie, einer blutenden Mamma oder einer starken essentiellen Mastodynie. In weiteren 5,6 % der Fälle war vor dem Malignom ein benigner Mamma-Tumor nachgewiesen worden (meist ein Fibroadenom), und in weiteren 1,8 % der bösartigen Fälle waren die Mammæ aus anderen Gründen bereits einmal ärztlich vorbehandelt worden. - Zusammen fand sich also in 34,4 % der Fälle ein Malignom nach einer vorangegangenen benignen Brusterkrankung. Ein gleichzeitiges Nebeneinander von histologisch erwiesenem Carcinom bei oder in einer Mastopathie beobachteten wir fünfmal, d.h. in 1,5 % der Fälle.

Damit möchten wir uns der Meinung z.B. B. Szendis (23) anschließen, der nach der Untersuchung von 115 Brustdrüsentumoren (80 benignen und 35 malignen) resultierte, daß "weder der Hyperöstrinismus der Brustdrüsenkrebskranken noch die Annahme, die Entstehung und das Wachstum dieses Tumors werde vom Östrogen oder von der Ovarfunktion gefördert, durch diese (unsere, seine) Untersuchungen bestätigt wurden. Diese Annahme ließ sich auch durch die chirurgische oder radiologische Kastration dieser Kranken oder durch die Unterlassung der Kastration nicht beweisen. Abgesehen von den im Schrifttum niedergelegten Tierversuchen und klinischen Beobachtungen, weisen auch die Untersuchungen des Verfassers darauf hin, daß die Beziehungen der Ovarfunktion zur

Genese des Brustdrüsenkrebses noch nicht als geklärt betrachtet werden können."

Die Feststellung, daß die Differenz des Durchschnittsalters der Mastopathie-Patienten im Vergleich zum Durchschnittsalter der Carcinom-Patienten keineswegs so hoch ist, wie allgemein angenommen wird, traf auch W. Dontenwill (8); auch er untersuchte die angeblich kausalgenetischen Beziehungen zwischen den beiden Krankheitsbildern. Er schrieb, daß die "Angaben über die Häufigkeit des Zusammentreffens zwischen 1 - 100 % schwanken. Nun hat aber schon Korpassy festgestellt, daß unter 300 weiblichen Leichen 146 mal gutartige Epithelwucherungen verschiedenen Grades in der Mamma vorkamen, also in etwa 50 %; auch Borchardt und Jaffé, Franzas und Goens kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Das macht schon wahrscheinlich, daß es sich bei diesen Beobachtungen um ein mehr zufälliges Nebeneinander zweier Erkrankungen handelt."

Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, daß die Mastopathie zwar nicht die Vorstufe des Mamma-Carcinoms zu sein braucht, daß sie es jedoch sehr gut sein kann. Unsere festgestellten 33,4 % Carcinom-Fälle mit benignen Mamma-Befunden in der Anamnese veranlassen uns also unbedingt, solcher Art vorbelastete Patientinnen als potentiell gefährdet zu betrachten.

Auch Büngeler u.a. (5) betonten mehrfach, daß ein Epithel sehr atypisch und "verdächtig" aussehen kann und somit gewisse "fließende Übergänge" zu einem malignen Tumor in morphologischer Hinsicht aufweist, daß aber diese histologische Ähnlichkeit keinerlei Rückschlüsse darüber zuläßt, ob es sich bei diesen atypischen Epithelwucherungen um maligne determinierte Zellen handelt oder nicht.

Diese cytologische Determination selber ist- obwohl in

sich noch keineswegs abgeklärt - wie schon mehrfach erwähnt, sicherlich das Entscheidende.

Die Zusammenhänge mit den verschiedenen hormonellen Dysregulationen (Ovar, Hypophyse, Nebennierenrinde und Schilddrüse) sind noch ebenso ungeklärt wie die anderen diskutierten oder noch gänzlich unbekannten Realisationsfaktoren.

Daß der von uns bis zum Oktober 1963 feststellbare Prozentsatz von 26 % (mindestens) an Mamma-Malignom ad exitum Gekommenen ebenso wie die noch immer mangelnde Vorsorge - 99 der 337 maligne Erkrankten (= 29 %) verschleppten die Behandlung um mindestens 3 Monate und weitere 32 (= 9 %) um mindestens 2 Monate - zur Steigerung aller verfügbaren Möglichkeiten der Bekämpfung des Mamma-Malignoms und erhöhter Wachsamkeit gegenüber jeder Mamma-Erkrankung mahnt, ist selbstverständlich.

Literaturverzeichnis

1. Bauer, K.H.: MMW 37, Sept. 1958
2. Bauer, K.H.: "Das Krebsproblem", S. 361-363 und S. 283
3. Blum, E.: "Der Landarzt" vom 31.8.1960
4. Brehm, H.: Vortrag auf der Tagung der mittelhheinischen Gesellschaft für Gynäkologie in Worms am 1.5.1960
5. Büngeler, W.: "Medizinische Klinik" 49, 39, 1589 (1954)
6. Dick, W.: "Die medizinische Welt" 1960, Nr. 35, S. 1739-43
7. Dohrmann u. Labusch: "Therapie der Gegenwart", 97. Jahrgang, Heft 9, S. 353
8. Dontenwill, W.: "Zeitschrift für Krebsforschung", Band 60, S. 476-481
9. Föllmer, W.: Deutsche Medizinische Wochenschrift
10. Gershon-Cohen, J. u. S. Heyden: "Medizinische Klinik", 58. Jahrg., Heft 33, 16.8.63, S. 1331-1335
11. Gross, Ch.M.: MMW 41, 1960, S. 1977
12. Haagenson, C.D.: "Diseases of the Breast", Philadelphia und London, 1956
13. Hamperl, Herwig: "Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie", S. 753-758
14. Hirayma, T.: "Cancer" 15, 1962, 28
15. Konjetzny, Georg E.: "Mastopathie und Milchdrüsenkrebs", 1954, S. 30, 33, 82, 85 und 86
16. Kratochvil, Karl: "Ärztliche Forschung", Sonderdruck, XIV. Jahrgang, Heft 11 vom 10.11.60, S. 3
17. Kraus u. Neubecker: "Ca for Clinicians" 12, 1962, 116
18. Martius, Heinrich: "Lehrbuch der Geburtshilfe", S. 628

19. Montgomery, T.L.: "Ca for Clinicians", 12, 1962, 116
20. Schmid, H.H.: Referat in Worms/Rhein am 1.5.1960
21. Sparkmann, R.S.: MMW, Heft 47, 104. Jahrgang, 23.11.1962
22. "Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik", 1960, S. 51 u.a.
23. Szendi, Bl.: "Zentralblatt für Gynäkologie", 1959, Heft 34
24. Tellen et.al.: "Ca for Clinicians" 12, 1962, 34
25. Wanke, R.: "Deutsche Medizinische Wochenschrift", Sonderdruck vom 15.5.53
26. Warren, S.: "Cancer", 13, 1960, 599
27. Wynder, E.L.: "Cancer", 13, 1960, 599

Lebenslauf

Am 12.1.1924 wurde ich als Tochter des Oberingenieurs Eugen K n o p p e und seiner Ehefrau Marie geb. Rumann in Leipzig geboren. Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich ab 1934 die sprachlich-wissenschaftliche Abteilung der Gaudigschule zu Leipzig, an welcher ich im März 1942 die Reifeprüfung ablegte.

Nach drei Semestern Medizinstudium (eingeschlossen Vorphysikum) unterbrach die Dienstverpflichtung in die Rüstungsindustrie und das Kriegsende die weitere Berufsausbildung.

Erst im Wintersemester 1948 nahm ich dann mein medizinisches Studium wieder auf und legte bereits nach drei Semestern am 1.4.1960 das Physikum in Frankfurt/M. ab. Ebenfalls dort bestand ich nach sechs klinischen Semestern am 19.7.1963 die ärztliche Prüfung mit "gut".

Annelies-Adrian geb. Knoppe

Frankfurt/M. 9.5.64

Annelies Adrian

Meine akademischen Lehrer waren :

E. Altmann
 Amelung
 Artelt
 Buchholz
 Braun
 Carls
 Dachsow
 Degewitz
 Heller
 Flescher
 Frick
 Frey
 Frommelt
 Geckeler
 Gelberstein
 Geyser
 Goltz
 Hasenmann
 Heine
 Heine
 Heller
 Heilbrunn
 Herrmann
 Herzberg
 Hoff
 Holtz
 Hübner
 Jürgens
 Kaser
 Kerschberg
 Krieger
 Kullenkampff
 Kummer
 Landau
 Lapp
 List
 Löff
 Martin
 Mittermaier
 Neesing
 Ortmann
 Otto
 Radenbach
 Rajewsky
 Rottler
 de Süsser
 Sandström
 Seitz
 Schumann
 Schreiber
 Schrade
 Schneider
 Stark
 v. Stockert
 Ström

Thiel
 Ungeheuer
 W. Weber
 Weibe
 Westernmann
 Wexler
 Wiedemann
 Wilhelm
 Zutt

E r k l ä r u n g

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Über Häufigkeit und Relationen von Mammacarcinom und Mastopathie"

in der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Brehm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher in keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 9.5.1964

...Annelies...Adrian...



